



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 199 07 701 A 1

⑳ Aktenzeichen: 199 07 701.0
㉔ Anmeldetag: 23. 2. 1999
㉕ Offenlegungstag: 24. 8. 2000

㉖ Int. Cl.⁷:
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/00
// (C07D 471/04,
221:00,209:00)(C07D
487/04,209:00,223:00)
C07D 225/00,263/20

DE 199 07 701 A 1

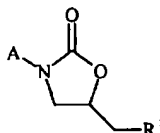
㉗ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉘ Erfinder:
Bartel, Stephan, Dr., 51515 Kürten, DE; Raddatz,
Siegfried, Dr., 51065 Köln, DE; Härter, Michael, Dr.,
42489 Wülfrath, DE; Rosentreter, Ulrich, Dr., 42349
Wuppertal, DE; Wild, Hanno, Dr., 42113 Wuppertal,
DE; Endermann, Rainer, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Kroll, Hein-Peter, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

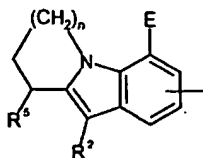
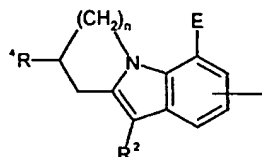
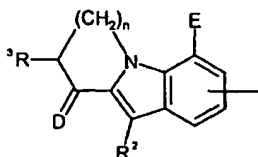
㉙ Mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone

㉚ Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

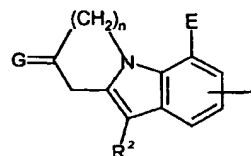


(I)

wobei
A für einen Rest der Formeln



oder



steht, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

DE 199 07 701 A 1

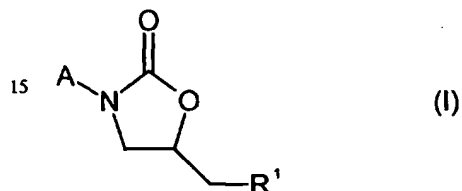
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

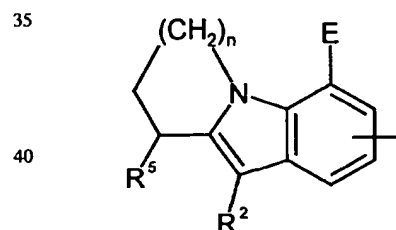
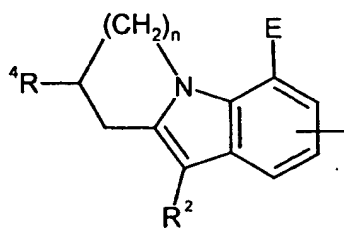
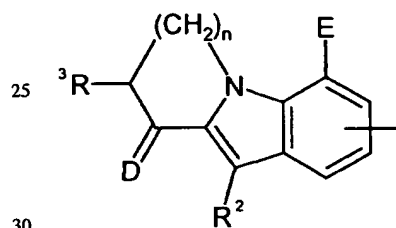
5 Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C. H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992), sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoffsubstituier- te)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 441 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

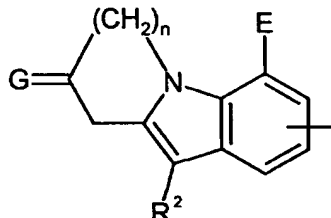
10 Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



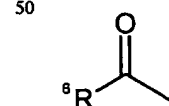
20 wobei
A für einen Rest der Formeln



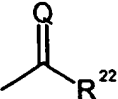
oder



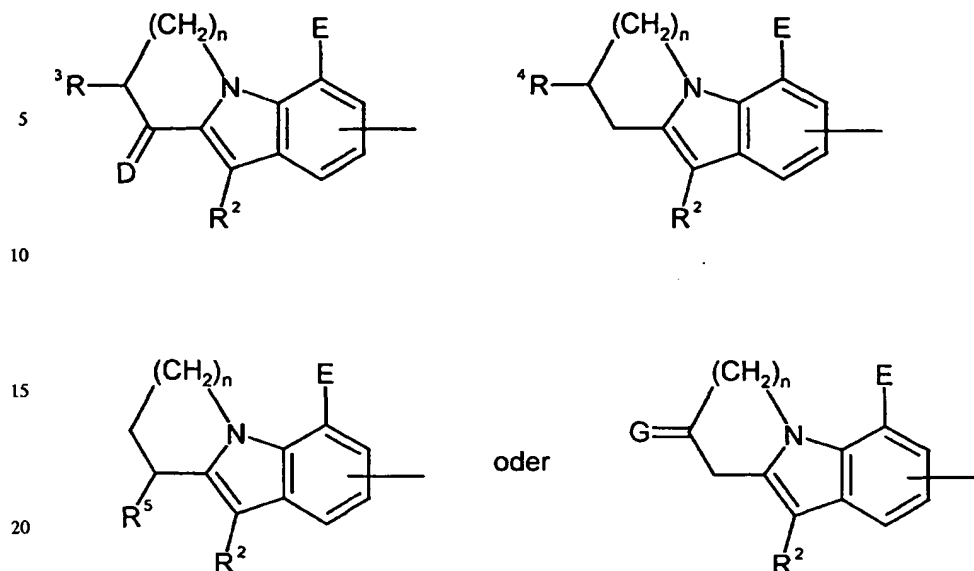
steht,
45 in welchen
n für 1, 2 oder 3 steht;
R² für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;
E für Wasserstoff oder für Halogen steht,
R³ Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



55 bedeutet,
worin
R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder -NR⁷R⁸ bedeutet,
worin
R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5
60 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hy-
droxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder
65 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls
durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, OR⁹
oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ substituiert sind,
worin

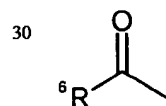
R^9 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten
 und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, 5
 oder
 OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ bedeutet,
 worin
 R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, 10
 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 D für O oder S steht,
 R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat,
 R^5 $-OR^{15}$ oder $-NR^{16}R^{17}$ bedeutet, 15
 worin
 R^{15} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 G für O oder S steht, 20
 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{18}$, $-O-SO_2-R^{19}$ oder $NR^{20}R^{21}$ steht,
 worin
 R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
 R^{20} und R^{21} Wasserstoff bedeuten, 25
 oder
 R^{20} Wasserstoff bedeutet,
 und
 R^{21} einen Rest der Formel
 30

 oder $-P(O)(OR^{23})(OR^{24})$
 bedeutet, 35
 worin
 Q für O oder S steht,
 R^{22} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet,
 oder 40
 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R^{22} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind, 45
 oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 6gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, 50
 oder
 einen Rest der Formel $-NR^{25}R^{26}$ bedeutet,
 worin
 R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, 55
 R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 und deren Stereoisomere und Salze.
 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei
 A für einen Rest der Formeln 60

65



steht,
in welchen

- 25 n für 1 oder 2 steht;
R² für Wasserstoff, F, Cl, Br, I oder für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl steht;
E für Wasserstoff oder für F, Cl, Br, I steht,
R³ Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder einen Rest der Formel



bedeutet,

- 35 worin
R⁶ Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy, oder -NR⁷R⁸ bedeutet,
worin
R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl bedeuten,
40 oder
Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl bedeutet, das gegebenenfalls durch F, Cl, Br, I, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy substituiert ist,
oder
45 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, F, Cl, Br, I, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, OR⁹ oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ substituiert sind,
worin
R⁹ Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
50 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,
oder
OR¹² oder -NR¹³R¹⁴ bedeutet,
worin
55 R¹² Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,
D für O oder S steht,
R⁴ die oben angegebene Bedeutung von R³ hat,
60 R⁵ -OR¹⁵ oder -NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,
worin
R¹⁵ Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,
65 G für O oder S steht,
R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁸, -O-SO₂-R¹⁹ oder NR²⁰R²¹ steht,
worin
R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methylcarbonyl, Ethylcarbo-

nyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl bedeutet,

R¹⁹ Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Phenyl bedeutet,

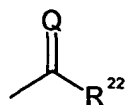
R²⁰ und R²¹ Wasserstoff bedeuten,

oder

R²⁰ Wasserstoff bedeutet,

und

R²¹ einen Rest der Formel



oder



bedeutet

worin

Q für O oder S steht,

R²² Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-Pentoxo, 2-Pentoxo, 3-Pentoxo, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy, oder Trifluormethyl bedeutet,

oder

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, das gegebenenfalls durch F, Cl, Br, I oder Phenyl substituiert ist,

oder

Phenyl oder Pyridyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch F, Cl, Br, I, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl oder F, Cl, Br, I substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel -NR²⁵R²⁶ bedeutet,

worin

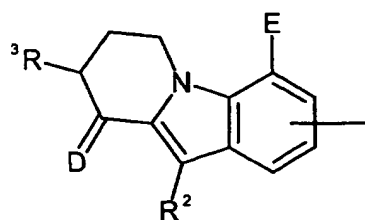
R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

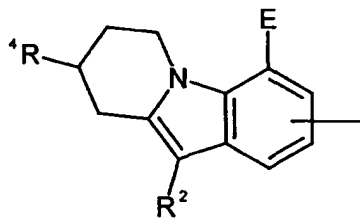
Von diesen bevorzugten Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders diejenigen Verbindungen bevorzugt, bei denen n gleich 1 ist.

Weiterhin sind von diesen bevorzugten Verbindungen erfindungsgemäß besonders diejenigen Verbindungen bevorzugt, bei denen n gleich 2 ist.

Insbesondere sind erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, bei denen A für einen Rest der Formeln



oder



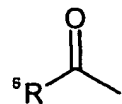
steht,

in welchen

R² für Wasserstoff oder F, Cl, Br steht;

E für Wasserstoff oder für F, Cl, Br steht,

R³ Wasserstoff oder einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R⁶ Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, oder -NR⁷R⁸ bedeutet,

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

oder

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, die gegebenenfalls durch OR⁹ oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ substituiert sind,

worin

R^9 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

oder

OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ bedeutet,

worin

R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,
D für O oder S steht,

R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{18}$, $-O-SO_2-R^{19}$ oder $NR^{20}R^{21}$ steht,

worin

R^{18} Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{19} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Phenyl bedeutet,

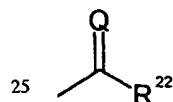
R^{20} und R^{21} Wasserstoff bedeuten,

oder

R^{20} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{21} einen Rest der Formel



bedeutet

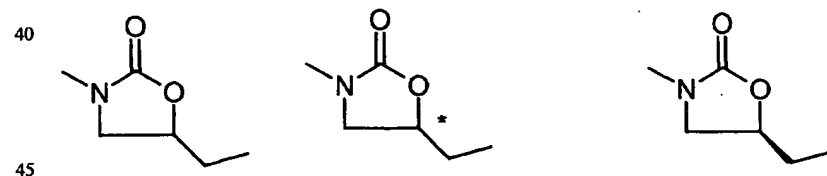
worin

Q für O oder S steht,

30 R^{22} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy oder Trifluormethyl bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, d. h. als Enantiomere oder Diastereomere existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise beispielsweise durch Racematspaltung
35 oder chromatographische Trennverfahren mit einem gegebenenfalls chiralen Säulenmaterial in die Stereoisomere einheitlichen Bestandteile trennen.

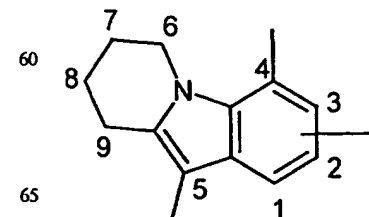
Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure,
50 Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

55 Für die Bezeichnung der Anknüpfungsstelle des Oxazolidinongerüsts an den heterocyclischen Rest soll im Rahmen dieser Erfindung die folgende Numerierung gelten (hier beispielhaft für Verbindungen der Formel (I) gezeigt, bei denen n gleich 1 ist):



Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 2 und 3 angebunden. Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 2 angebunden.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt. Bevorzugt sind der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring.

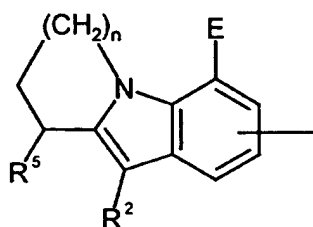
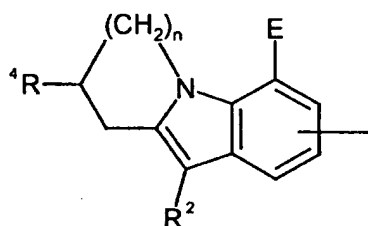
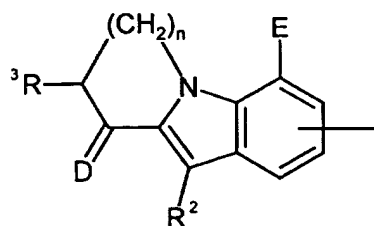
Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

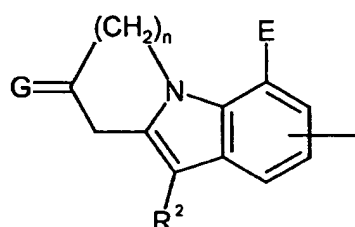
Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

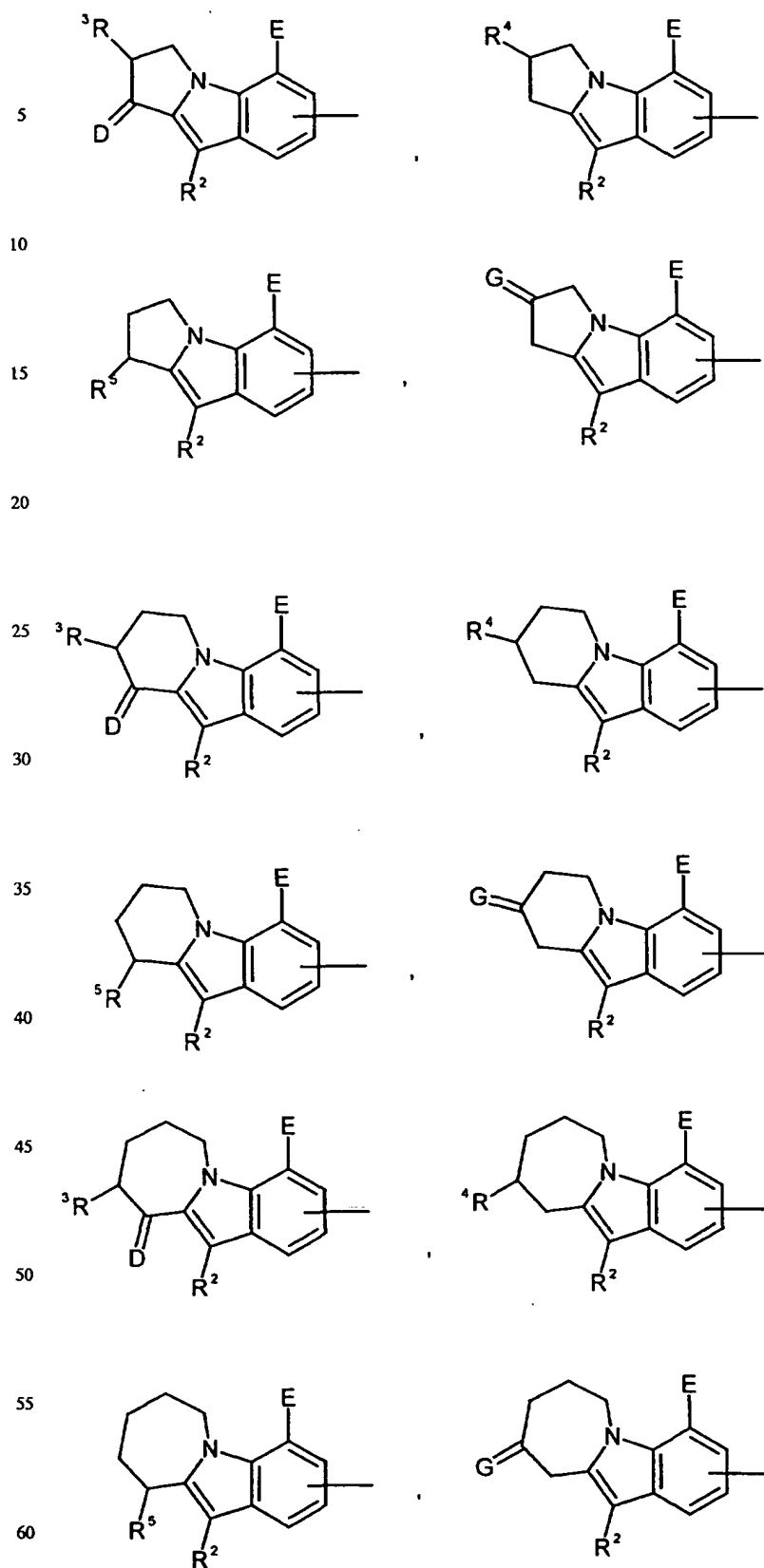
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, daß das Stickstoffatom der Oxazolidinoneinheit mit einem tricyclischen Indolrest A verknüpft ist, der einer der folgenden Formeln entspricht:



oder



Hierbei kann gleich 1, 2 oder 3 gewählt werden, womit von der vorliegenden Erfindung Verbindungen mit den folgenden Resten A umfaßt sind:



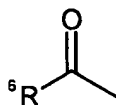
Von den vorstehend gezeigten Resten sind diejenigen, bei denen an die Indoleinheit ein fünf oder sechsgliedriger Cyclus anneliert sind, d. h. die 6,7,8,9-Tetrahydropyrido[1.2a]indole beziehungsweise die 6,7-Dihydrofurido[1.2a]indole, besonders bevorzugt. Insbesondere sind die 6,7,8,9-Tetrahydropyrido[1.2a]indoleinheiten als Reste A bevorzugt, d. h. die Reste, bei denen an die Indoleinheit ein sechsgliedriger Cyclus anneliert ist.

Der tricyclische Indolrest A kann erfindungsgemäß in 4-Position einen Substituenten E aufweisen, der Wasserstoff oder Halogen, d. h. F, Cl, Br oder I, sein kann. Erfindungsgemäß bevorzugt steht E für H, F, Cl oder Br, besonders bevor-

zugt für H oder F und insbesondere bevorzugt für H.

Weiterhin kann der tricyclische Indolrest A in 5-Position einen Substituenten R^2 aufweisen, der Wasserstoff, Halogen oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sein kann. Vorzugsweise ist R^2 H, F, Cl, Br, I, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl oder t-Butyl. Erfindungsgemäß bevorzugt ist R^2 H, F, Cl oder Br, besonders bevorzugt H oder F und insbesondere bevorzugt H.

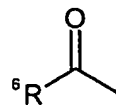
In den vorstehend gezeigten Resten A kann R^3 Wasserstoff, ein Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder ein Rest der Formel



sein, worin R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy, oder $-NR^7R^8$ bedeutet, worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl bedeuten. Weiterhin kann R^3 ein geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl, das gegebenenfalls durch Halogen wie F, Cl, Br, I, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, substituiert ist, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Ethinyl darstellen, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen wie F, Cl, Br, I, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, substituiert ist, oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl darstellen, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen wie F, Cl, Br, I, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, substituiert sind, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{10}R^{11}$ substituiert sind, worin R^9 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise C_{1-6} -Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, und R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten. Zudem können die vorstehenden Alkyl- oder Alkenylreste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen wie Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

Weiterhin kann R^3 gleich OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ sein, worin R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, und R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist der Rest R^3 Wasserstoff oder ein Rest der Formel



worin R^6 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, oder $-NR^7R^8$ bedeutet, worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten. Weiterhin ist R^3 erfindungsgemäß bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, die gegebenenfalls durch OR^9 oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{10}R^{11}$ substituiert sind, worin R^9 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

Zudem kann R^3 erfindungsgemäß bevorzugt OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ sein, worin R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

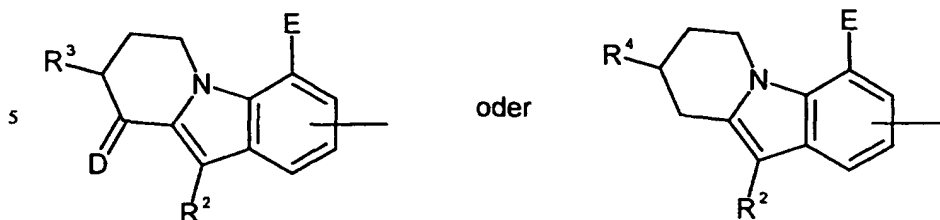
Der Rest R^4 ist erfindungsgemäß entsprechend dem Rest R^3 definiert.

Der Rest D kann für O oder S stehen, wobei erfindungsgemäß O bevorzugt ist.

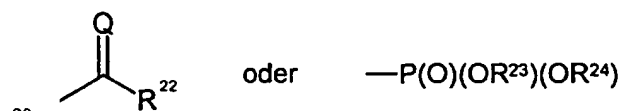
Der Rest R^5 kann $-OR^{15}$ oder $-NR^{16}R^{17}$ sein, worin R^{15} Wasserstoff, Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes C_{1-5} -Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, und R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder ein geradkettiges oder verzweigtes C_{1-5} -Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

Der Rest G kann für O oder S stehen und ist erfindungsgemäß bevorzugt O.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem der folgenden Reste A:

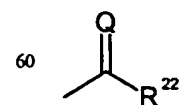


- 10 worin R^2 und E jeweils H oder F, vorzugsweise H sind,
 R^3 gleich Wasserstoff oder $-\text{COR}^6$ ist, worin R^6 gleich Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ist, worin R^7 und R^8
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeuten,
D gleich O ist, und
 R^4 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und
15 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeuten, oder CH_2OR^9 oder $\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ist, worin R^9
Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl bedeutet, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Was-
serstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl bedeuten, oder OR^{12} oder $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ bedeutet, worin R^{12} Wasser-
stoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, bedeutet, und R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasser-
stoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl bedeuten.
20 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) kann der Rest R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel -
 OR^{18} , $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$ oder $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ stehen, worin R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl,
Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl bedeutet, R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder
25 Phenyl bedeutet, R^{20} und R^{21} Wasserstoff bedeuten, oder R^{20} Wasserstoff bedeutet, und R^{21} einen Rest der Formel

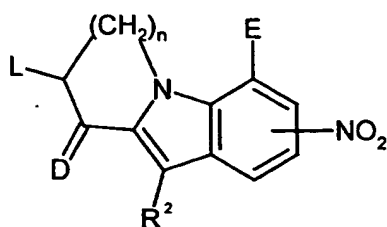


- bedeutet
worin Q für O oder S steht. R^{22} kann geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen wie beispiels-
weise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit
bis zu 8 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-
35 Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy
sein. Weiterhin kann R^3 Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl,
Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen wie F, Cl, Br, I oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
atomen wie beispielsweise Phenyl substituiert ist. Zudem kann R^3 ein Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen wie beispiels-
weise Phenyl oder einen 5- bis 6gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus
40 der Reihe S, N und/oder O wie beispielsweise Pyridyl bedeuten, wobei die unter R^{22} aufgeführten Ringsysteme gegebe-
nenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind. Wei-
terhin kann R^3 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl,
Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl sein, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Ha-
logen wie F, Cl, Br, I oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
45 atomen oder durch einen 5- bis 6gliedrigen Heterocyclen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist. Schließlich kann
 R^3 einen Rest der Formel $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ bedeuten, worin R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl,
Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl,
Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpho-
lin substituiert ist.
50 R^{23} und R^{24} können gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 4 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

- Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 für Azido oder für einen Rest
der Formel $-\text{OR}^{18}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$ oder $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ steht, worin R^{18} Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl,
55 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl und insbesondere bevorzugt Wasserstoff bedeutet, R^{19} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-
Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Phenyl und insbesondere bevorzugt Methyl bedeutet, R^{20} und R^{21} Wasserstoff be-
deuten, oder R^{20} Wasserstoff bedeutet, und R^{21} einen Rest der Formel



- bedeutet, worin Q für O oder S steht und R^{22} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Me-
thoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy oder Trifluormethyl bedeutet.
65 Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ge-
funden, umfassend
[A] die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

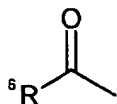


(II)

5

in welcher
D, E, R² die oben angegebene Bedeutung haben und
L Wasserstoff oder einen Rest der Formel

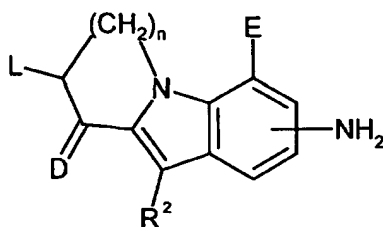
10



15

bedeutet,
worin R⁶ für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht;
mit einem Reduktionsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



(III)

25

worin
D, E, R² und L die oben angegebene Bedeutung haben;
[B] die Umsetzung der vorstehend erhaltenen Verbindungen der Formel (III) durch eine Reaktionsfolge, die aus der
Gruppe, bestehend aus

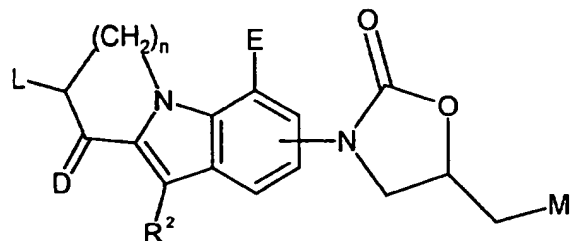
30

- a) Umsetzung mit einem 1-Acylaminopropan-2,3-epoxid und anschließende Reaktion mit Carbonyldimidazol, und
- b) Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester und anschließende Reaktion mit einem Glycidylalkylat unter basischen Bedingungen,

35

40

ausgewählt ist, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



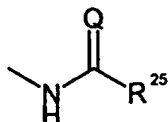
(I)

45

50

worin
D, E, R² und L die oben angegebene Bedeutung haben und
M für einen Rest der Formel

55



60

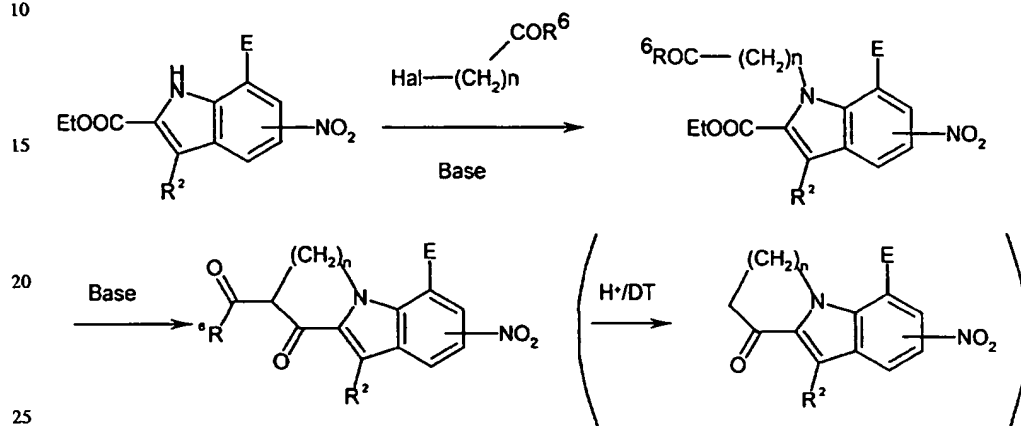
steht,
worin
Q für O steht, und
R²⁵ für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht;
oder für -OH steht;
[C] gegebenenfalls die Derivatisierung der vorstehend erhaltenen Verbindungen der Formel (I) durch eine oder mehrere
der folgenden Reaktionen

65

- i) vollständige Entfernung des Restes D oder Umwandlung von D in R^5 unter reduktiven Bedingungen und gegebenenfalls Derivatisierung, wobei R^5 wie oben angegeben ist;
- ii) Überführung des Restes L in einen der Reste R^3 oder R^4 , wobei R^3 und R^4 wie oben angegeben sind;
- iii) Überführung des Restes M in den Rest R^1 , wobei R^1 wie oben angegeben ist; und

[D] gegebenenfalls die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I) mit einer Säure oder Base zu deren physiologisch akzeptablen Salzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder können durch die folgende Reaktionssequenz dargestellt werden:



worin R^2 , E, R^6 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal für ein Halogen, vorzugsweise Cl oder Br steht.

Die entsprechenden als Ausgangsverbindungen einzusetzenden Indolderivate sind entweder käuflich erhältlich oder auf einfache, dem Fachmann bekannte Weise (wie beispielsweise in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band E6b1, S. 546 ff., und E6b2, S. 849 ff., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1994, beschrieben) zugänglich.

Die als Ausgangsverbindungen einzusetzenden Indolderivate werden in einem inerten Lösungsmittel wie absolutem Dimethylformamid (DMF) unter Normalbedingungen mit einem leichten (etwa 1,1- bis 1,3fachen) Überschuß einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid und anschließend mit einem etwa 1,1- bis 1,5fachen Überschuß eines ω -Halogen-carbonsäureesters versetzt. Zur Anfügung eines fünfgliedrigen Rings an die Indoleinheit geht man von einem 3-Halogenpropansäureester aus. Zur Anfügung eines sechsgliedrigen Rings an die Indoleinheit geht man von einem 4-Halogenbutansäureester aus. Zur Anfügung eines siebengliedrigen Rings an die Indoleinheit geht man von einem 5-Halogenpentansäureester aus. Bei den vorstehenden Halogen-carbonsäureestern kann als Halogenrest F, Cl, Br oder I, vorzugsweise Cl oder Br dienen, während der alkoholische Anteil, d. h. der Rest R^6 , wie oben angegeben ist.

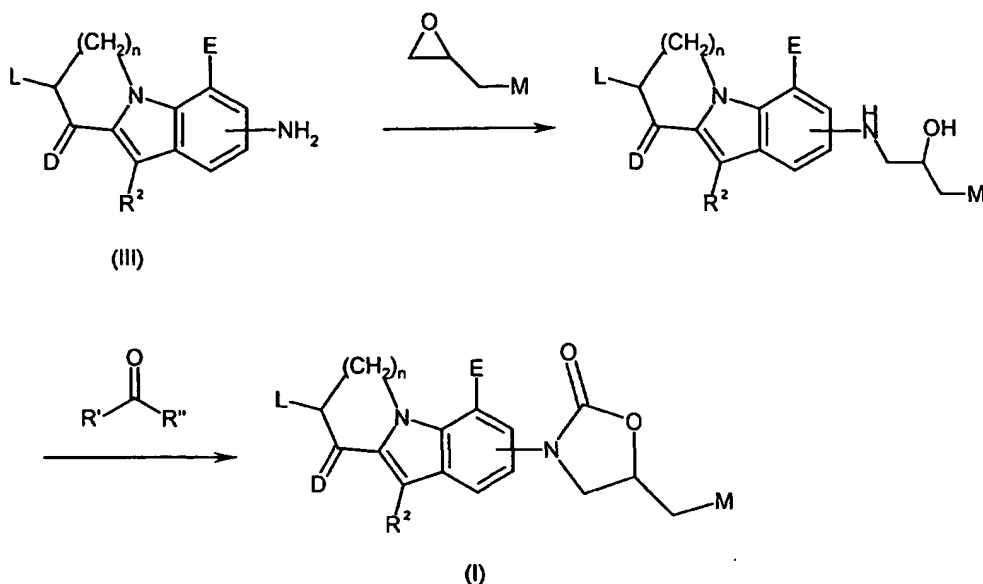
Die so erhältlichen N-substituierten Indolderivate werden entsprechend einer Dieckmann-Kondensation durch Zugabe einer Base, beispielsweise einem Alkalimetallalkoholat wie Kalium-t-butylat, im Überschuß (etwa 1,5fach) unter Normalbedingungen in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) zu den gewünschten tricyclischen Indolderivaten umgesetzt.

Anschließend kann, falls erwünscht, die Estergruppe in einem Lösungsmittel wie einem Alkohol, beispielsweise Ethanol, durch Decarboxylierung unter sauren Bedingungen, beispielsweise durch Zugabe einer Mineralsäure wie Salzsäure, und erhöhten Temperaturen, beispielsweise Erhitzen auf 50–100°C, vorzugsweise 60–80°C, entfernt werden.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel (II) zu den Verbindungen der Formel (III) kann durch herkömmliche, dem Fachmann bekannte Verfahren der Reduktion einer Nitro- zu einer Aminogruppe durchgeführt werden. Als Beispiele seien die Verwendung von Metallen wie Zn, Fe oder Sn im sauren Medium, die katalytische Hydrierung, beispielsweise unter Verwendung von Wasserstoff oder Hydrazin mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder die Verwendung von Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, genannt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die katalytische Hydrierung, insbesondere die Verwendung einer im deutlichen Überschuß (2- bis 5fach) einzusetzenden Kombination aus Hydrazin und Raney-Nickel.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel (III) werden unter Aufbau des Oxazolidinonrings zu den Verbindungen der Formel (I) umgesetzt. Erfindungsgemäß kann diese Umsetzung auf zwei Wegen erfolgen.

Der erste Weg besteht in der Reaktion der Verbindungen der Formel (III) mit einem 1-Acylaminopropanepoxid und anschließende Umsetzung mit einem Kohlensäurederivat:



wobei D, E, L, M, R^2 und die oben angegebene Bedeutung haben und R' und R'' gleich oder voneinander verschieden sind und für Halogen wie Cl oder Br, Imidazol, oder für einen Alkoxyrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methoxy oder Ethoxy beziehungsweise einem Aryloxyrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Phenyl oder Benzyl stehen, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Phosgen, Di- oder Triphosgen oder Dicarbonylimidazol, insbesondere von Dicarbonylimidazol.

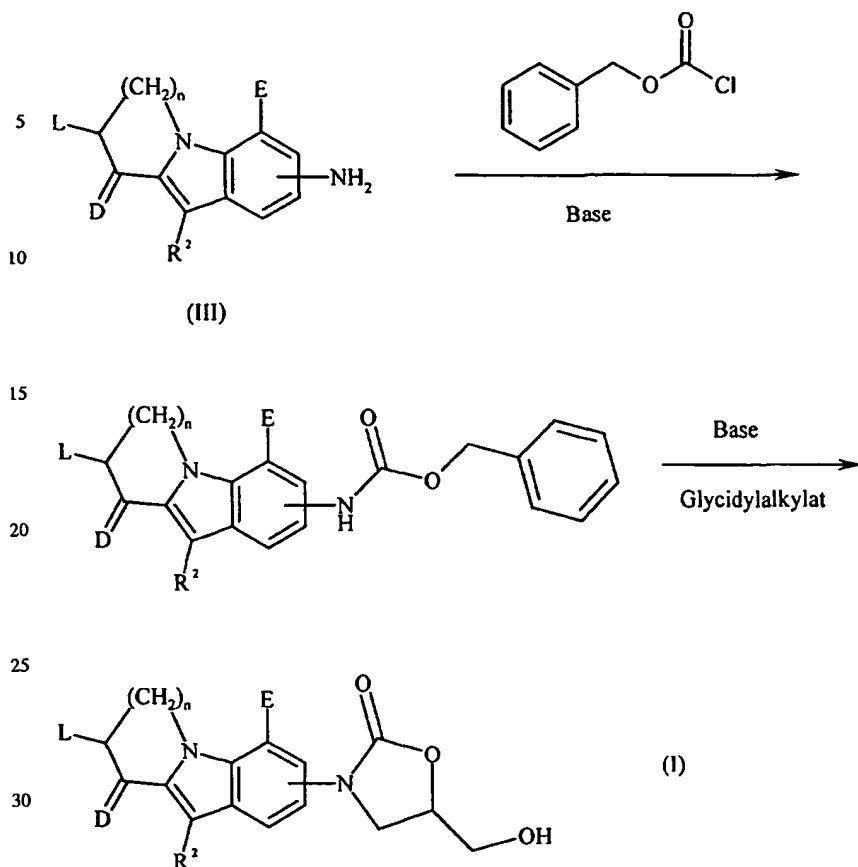
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit einer äquimolaren bzw. leicht erhöhten Menge der entsprechenden Epoxide wird vorzugsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel, beispielsweise Trichlormethan (Chloroform) unter Normalbedingungen gegebenenfalls unter Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Wassers durchgeführt, wobei das entstehende Wasser beispielsweise durch Zugabe eines Dehydrationsmittels wie einem Molekularsieb, Kieselgel, oder einem Alkali- oder Erdalkalimetallsulfat wie Natrium- oder Magnesiumsulfat entfernt werden kann.

Als 1-Acylaminopropan-2,3-epoxide werden vorzugsweise solche verwendet, bei denen die Acylkomponente $-COR^{25}$ einen Rest R^{25} besitzt, der für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht. Vorzugsweise ist R^{25} gleich Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl, besonders bevorzugt gleich Methyl oder Ethyl und insbesondere bevorzugt Methyl. Diese 1-Acylaminopropan-2,3-epoxide sind entweder käuflich erhältlich oder auf einfache, dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise aus 3-Amino-1-propen durch Acylierung mit einem Carbonsäurederivat wie einem Carbonsäurehalogenid und anschließende Epoxidierung mit beispielsweise einer Persäure wie m-Chlorperbenzoesäure zugänglich.

Falls man Verbindungen der Formel (I) mit einer gewünschten absoluten Konfiguration am Oxazolidinonring herstellen möchte, geht man beim ersten Weg vorzugsweise von einem chiralen 1-Acylaminopropan-2,3-epoxid aus, welches ebenfalls entweder käuflich erhältlich oder analog zum vorstehend beschriebenen Syntheseweg unter Verwendung einer asymmetrischen Epoxidierung wie beispielsweise einer Sharpless-Epoxidierung zugänglich ist.

Im zweiten Schritt werden die so erhaltenen Verbindungen mit einer äquimolaren bzw. leicht höheren Menge der vorstehend beschriebenen Kohlensäurederivate unter Aufbau des Oxazolidinonrings umgesetzt. Diese Reaktion kann unter Normalbedingungen gegebenenfalls unter Erhitzen auf eine Temperatur von 30–80°C, vorzugsweise auf 40–70°C, in einem Lösungsmittel wie einem Ether, vorzugsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran (THF), insbesondere Tetrahydrofuran durchgeführt werden.

Der zweite Weg zur Darstellung der Verbindungen der Formel (I) besteht aus einer Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit einem leichten (etwa 1,1- bis 1,5fachen) Überschuß an Chlorameisensäurebenzylester in Anwesenheit einer Base und einer anschließenden Reaktion der so erhaltenen Urethane mit einem Glycidylalkylat im basischen Medium:



worin D, E, L, M, n und R² wie oben angegeben sind.

Der erste Schritt, d. h. die Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester, erfolgt in einem Ether, vorzugsweise Diethylether oder THF, insbesondere THF, als Lösungsmittel. Als Basen eignen sich in diesem Schritt im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat. Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

Der zweite Schritt, d. h. die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I), erfolgt im allgemeinen in einem Kohlenwasserstoff wie Hexan als Lösungsmittel. Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholate wie beispielsweise Kalium-t-butylat oder Lithium-t-amylat, die beispielsweise durch Umsetzung des entsprechenden Alkohols mit einer alkali- oder erdalkalimetallorganischen Verbindung wie beispielsweise n-Butyllithium erhältlich sind. Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Urethane, eingesetzt. Im allgemeinen wird hierbei in einem Temperaturbereich von -78°C bis 0°C, vorzugsweise bei -30°C gearbeitet.

Anschließend setzt man bei einer Temperatur von -30°C bis 10°C, vorzugsweise bei 0°C, das entsprechende Glycidylalkylat in äquimolaren oder etwas höheren Mengen zu und läßt mehrere Stunden, vorzugsweise 1 bis 5 Stunden unter Normalbedingungen rühren. Als Glycidylalkylate werden vorzugsweise C₁₋₆-Alkylate eingesetzt, besonders bevorzugt C₁₋₄-Alkylate und insbesondere Butyrat. Diese Glycidylalkylate sind entweder käuflich erhältlich oder auf einfache, dem Fachmann bekannte Weise durch Umsetzung von Glycidol mit den entsprechenden Carbonsäuren zugänglich.

Falls man Verbindungen der Formel (I) mit einer gewünschten absoluten Konfiguration am Oxazolidinonring herstellen möchte, geht man beim zweiten Weg vorzugsweise von einem chiralen Glycidylalkylat aus, welches ebenfalls entweder käuflich erhältlich oder analog zum vorstehend beschriebenen Syntheseweg unter Verwendung eines chiralen Glycidols, das entweder käuflich erhältlich oder aus 1-Propen-3-ol über eine asymmetrische Epoxidierung wie beispielsweise eine Sharpless-Epoxidierung zugänglich ist, dargestellt werden kann.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können auf Wunsch noch weiteren Derivatisierungsreaktionen unterzogen werden, die an bevorzugten Stellen des Herstellungsverfahrens durchgeführt werden können.

Beispielsweise kann der Rest D in der tricyclischen Indoleinheit durch herkömmliche Verfahren wie beispielsweise der Umsetzung mit P₄S₁₀ in die entsprechende Thiocarbonylgruppe überführt werden. Weiterhin kann der Rest D unter reduktiven Bedingungen entweder in den Rest R⁵ überführt oder vollständig entfernt werden, wobei R⁵ wie oben angegeben ist. Als Reduktionsmittel für die Umwandlung zu R⁵ kommen beispielsweise Metallhydride wie LiAlH₄ oder NaBH₄ in Betracht. Die so gebildete Hydroxygruppe kann weiter durch herkömmliche Verfahren wie die Williamson-Synthese zu Ethern oder in die Gruppe -NR¹⁶R¹⁷, worin R¹⁶ und R¹⁷ die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgewandelt werden. Im letzteren Fall wird die gebildete OH-Gruppe vorzugsweise in eine gute Abgangsgruppe, beispielsweise das entsprechende Tosylat, Mesylat oder Triflat überführt und anschließend mit einem Stickstoff-Nukleophil wie einem Amin oder zur Herstellung des entsprechenden primärenamins beispielsweise einem Phthalimid (Gabriel-Syn-

these) umgesetzt. Die Gruppe $-NR^{16}R^{17}$ kann jedoch auch direkt aus dem Rest D durch Umsetzung mit einem stickstoffhaltigen Nukleophil, beispielsweise Ammoniak, einem Ammoniumsalz oder einem Amin, in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure dargestellt werden.

Als Reduktionsmittel für die vollständige Entfernung des Restes D kommen Zn-Hg im sauren Medium (Clemmensen-Reduktion), Hydrazin im basischen Medium (Wolff-Kishner-Reduktion) oder katalytische Hydrierungsverfahren in Betracht. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die katalytische Hydrierung, wobei als Katalysator insbesondere Raney-Nickel bevorzugt ist.

Der Rest L, der gemäß dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren zunächst $-H$ oder $-COR^6$ ist, kann entweder durch die oben beschriebene Decarboxylierungsreaktion vollständig entfernt oder durch herkömmliche Verfahren in zahlreiche funktionelle Gruppen überführt werden. Hier sind beispielsweise die Umsetzung mit Aminen oder Ammoniak zu den entsprechenden Amidinen ($R^6 = -NR^7R^8$, worin die Reste R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben), die Reduktion mit beispielsweise metallorganischen Verbindungen wie Cadmiumorganischen Verbindungen zu den entsprechenden Acylderivaten, die Reduktion unter vorstehend bei der Derivatisierung von D beschriebenen Bedingungen zum entsprechenden Alkohol und gegebenenfalls dessen ebenfalls vorstehend beschriebene Umwandlung in die entsprechenden Ether und Amine oder Oxidation mit beispielsweise Pyridiniumdichromat zum entsprechenden Aldehyd zu nennen. Die Umwandlung von $-COR^6$ zur entsprechenden Alkyl-, Cycloalkyl- oder Alkenylgruppe wird vorzugsweise durch Decarboxylierung und anschließende Derivatisierung über die Enolform der Ketogruppe D ($D = O$) durchgeführt. Auch die Umwandlung von $-COR^6$ in die Gruppen $-OR^{12}$ oder $-NR^{13}R^{14}$ erfolgt vorzugsweise über die Reaktionsfolge Decarboxylierung/ α -Derivatisierung von D. Alle vorstehenden Reaktionen sind dem Fachmann geläufig und jedem einschlägigen Fachbuch entnehmbar.

Weiterhin kann auch der Rest M der gemäß vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) derivatisiert werden. So kann die gemäß vorstehenden Verfahren erhaltene Hydroxyverbindung ($M = -OH$, zweiter Herstellungsweg) durch herkömmliche Methoden wie die Williamson-Synthese verethert oder durch Umsetzung mit Carbonsäurederivaten wie beispielsweise Carbonsäurehalogeniden und insbesondere Carbonsäurechloriden verestert werden.

Auch kann die Hydroxyverbindung ($M = OH$) durch Umsetzung mit einer äquimolaren Menge oder einem leichten Überschuss eines Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechlorids in einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlor-, Trichlor- oder Tetrachlormethan, vorzugsweise Dichlormethan, als Lösungsmittel unter Kühlung auf eine Temperatur im Bereich von $-30^\circ C$ bis $+10^\circ C$, vorzugsweise $-5^\circ C$ bis $+5^\circ C$, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise einem Amin, vorzugsweise Triethylamin, in die entsprechende Sulfonesterverbindung überführt werden.

Die entsprechenden Sulfonesterverbindungen ($M = OSO_2R^{19}$, worin R^{19} wie oben angegeben ist) können durch Reaktion mit einer äquimolaren Menge oder einem leichten Überschuss an einem Azid, vorzugsweise Natriumazid, in einem Lösungsmittel wie beispielsweise DMF und Erhitzen auf eine Temperatur im Bereich von $50-100^\circ C$, vorzugsweise $50-80^\circ C$, in die entsprechenden Azide ($M = N_3$) derivatisiert werden.

Aus diesen Aziden sind wiederum durch herkömmliche Reduktionsreaktionen die entsprechenden Aminverbindungen ($M = -NR^{20}R^{21}$, worin R^{20} und R^{21} wie oben angegeben sind) zugänglich. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Reduktion des Azidrestes mit $(CH_3O)_3P$ und Salzsäure. Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von $-50^\circ C$ bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt von $-20^\circ C$ bis $+90^\circ C$. Als Lösungsmittel eignen sich hierbei wie bei den anderen vorstehend beschriebenen Reaktionen auch alle inerten organischen Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylen-glykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die so erhaltenen Aminverbindungen ($M = -NR^{20}R^{21}$) können schließlich durch Standardreaktionen, die dem Fachmann geläufig und jedem einschlägigen Lehrbuch entnehmbar sind, in Amid-, Urethan-, Harnstoff oder Phosphorsäureamidderivate überführt werden. Hierfür setzt man die Aminverbindung mit den entsprechenden Carbonsäure-, Kohlen-säure-, Carbamoyl- oder Phosphorsäurederivaten, vorzugsweise den Halogeniden davon, um. Beispielfhaft sei hier die Darstellung von Thiourethanen ($M = CSOR^{22}$, worin R^{22} wie oben angegeben ist) erläutert, die durch Umsetzung des Amins mit einem deutlichen Überschuss an einem Thiokohlensäureesterderivat wie beispielsweise einem Dithiokohlensäure-O,S-diester in einem gängigen Lösungsmittel wie einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, insbesondere Methanol, unter Normalbedingungen gelingt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Mycobakterien, Corynebakterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamt Mischung,

vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmen- gen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden Beispielen veranschaulicht.

Beispiele

- Bei den nachstehenden Beispielen beziehen sich alle Mengenangaben, soweit nicht anders angegeben, auf Gewichtspro- zente.

Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie

- I Dichlormethan : Methanol
II Dichlormethan
III Essigester

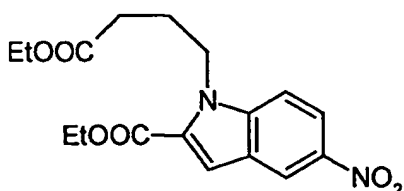
Abkürzungen

- Z Benzyloxycarbonyl
Boc tert.Butoxycarbonyl
DMF Dimethylformamid
Ph Phenyl
Me Methyl
THF Tetrahydrofuran
CDI Carbonyldiimidazol
DCE Dichlorethan

1. Ausgangsverbindungen

Beispiel I

4-(2-Ethoxycarbonyl-5-nitroindol-1-yl)-butansäureethylester



- 4,0 g (17,1 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäureethylester werden in 200 ml abs. DMF gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit 0,89 g (22 mmol) 60%igem Natriumhydrid versetzt. Anschließend werden langsam 3,67 g (19 mmol) 4-Brombutansäureethylester zugegeben. Der Ansatz wird anschließend eine Stunde zum Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Reaktor/Essigester 20 : 1) chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus iso-Propanol umkristallisiert.

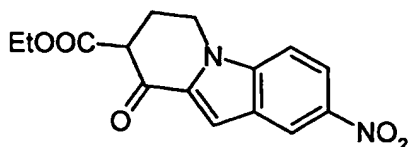
Ausbeute: 4,42 g (74% der Theorie)

Schmelzpunkt: 115°C

R_f (CH₂Cl₂): 0,48

Beispiel II

2-Nitro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]-indol-8-carbonsäureethylester



15,30 g (43,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden portionsweise zur bei Raumtemperatur rührenden Suspension von 8,08 g (72 mmol) Kalium-*t*-butylat in 230 ml THF gegeben. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 27 ml Wasser und 12,2 ml 2M Salzsäure versetzt und eingengt.

Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

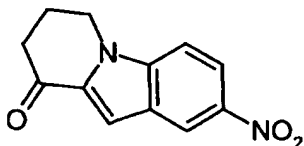
Ausbeute: 10,64 g (80% der Theorie)

Schmelzpunkt: 205 bis 208°C (unter Zersetzung)

R_f (CH₂Cl₂): 0,45

Beispiel III

2-Nitro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol



2 g (6,62 mmol) der in Beispiel II erhaltenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 40 ml Ethanol und 40 ml konzentrierter Salzsäure 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert.

Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel (CH₂Cl₂) chromatografiert.

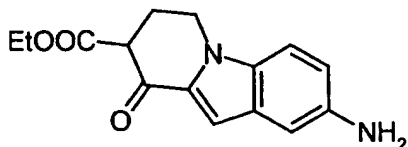
Ausbeute: 1,29 g (84% der Theorie)

Schmelzpunkt: 186°C

R_f (I, 20 : 1): 0,64

Beispiel IV

2-Amino-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-8-carbonsäureethylester



19,36 g (0,64 mol) der in Beispiel II erhaltenen Verbindung werden in 1,9 l absolutem THF vorgelegt und mit 6,41 g (1,28 mol) Hydrazinhydrat und 7,7 g Raney-Nickel versetzt. Nach 10 Minuten wird das Raney-Nickel abfiltriert, gut nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird aus iso-Propanol umkristallisiert.

Ausbeute 11,1 g (64% der Theorie)

R_f (I, 10 : 1): 0,53

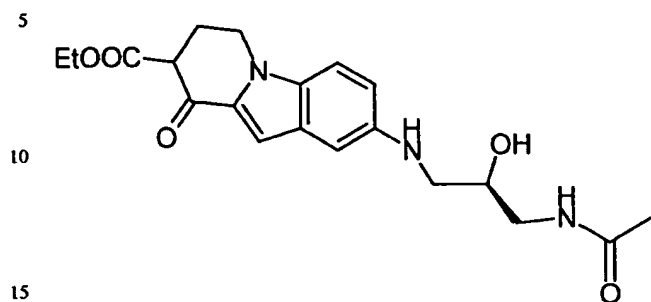
Die in Tabelle 1 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 1

Beispiel	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R _f
V		76 %	240(Z)	(I, 10:1) 0,48

Beispiel VI

(2R)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-amino-2-hydroxypropyl-acetamid



3,77 g (13,9 mmol) der via Beispiel IV erhaltenen Verbindung werden mit 1,75 g (15,2 mmol) (2S)-2,3-Epoxypropylacetamid in Chloroform gelöst, mit 8,31 g Kieselgel versetzt, einrotiert und zwei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Ansatz wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt eluiert (Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH 50 : 1 bis 10 : 1). Neben dem Produkt werden 940 mg Edukt zurückerhalten.

Ausbeute: 2,28 g (56% der Theorie, bezogen auf umgesetztes Edukt)

R_f (I, 10 : 1) 0,22

Die in Tabelle 2 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

25

Tabelle 2

30

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _f
VII		36 %	(I, 10:1) 0,26

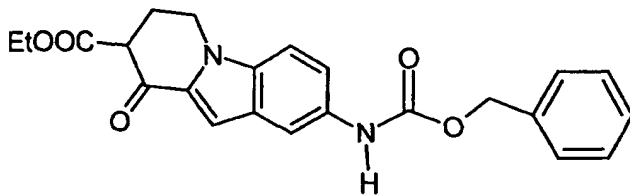
35

Beispiel VIII

40

2-(Benzyloxycarbonylamino)-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2a]indol-8-carbonsäureethylester

45



50

500 mg (1,84 mmol) der in Beispiel IV erhaltenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 4 ml Wasser, 10 ml THF und 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung vorgelegt. Anschließend werden bei 8°C 344,6 mg (2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zugegeben und 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Der Ansatz wird auf Wasser/Essigester gegeben. Es wurde mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

55

Ausbeute: 406 mg (73% der Theorie)

Schmelzpunkt: 142 bis 144°C

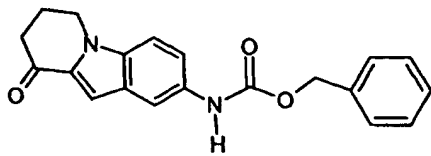
R_f (I, 20 : 1): 0,69

Die in Tabelle 3 aufgeführte Verbindung wurden analog erhalten.

60

65

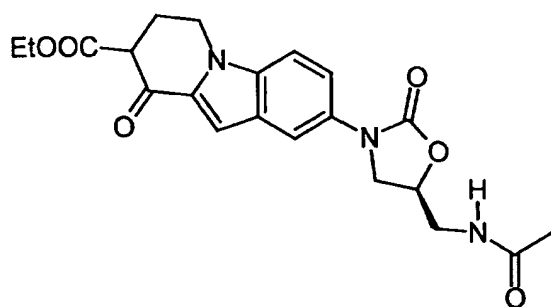
Tabelle 3

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R _f
IX		quant.	180 (Z)	(I, 20:1) 0,58

2. Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

(5S)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



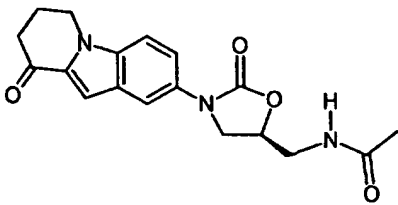
300 mg (0,77 mmol) der in Beispiel VI erhaltenen Verbindung werden mit 163 mg (1 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol in 40 ml THF über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend 7 Stunden bei Rückfluß gerührt. Nach erneuter Zugabe von 82 mg (0,5 mmol) CDI wird 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel I, 100 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 186 mg (58% der Theorie)

R_f (I, 10 : 1) 0,4

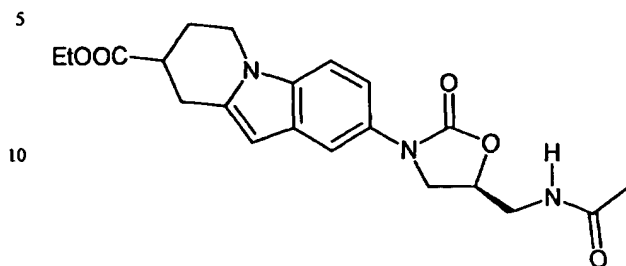
Die in Tabelle 4 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 4

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute (%)	R _f
2		13	(I, 10:1) 0,33

Beispiel 3

(5S)-3-(8-Ethoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



50 mg (0,121 mmol) der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 5 ml Ethanol und 2,5 ml Wasser gelöst und mit einer Spatelspitze neutral gewaschenem Raney-Nickel 3 Stunden Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösungsmittel einrotiert.

Ausbeute: 47 mg (98% der Theorie)

Schmelzpunkt: 202°C

R_f (I, 10 : 1): 0,56

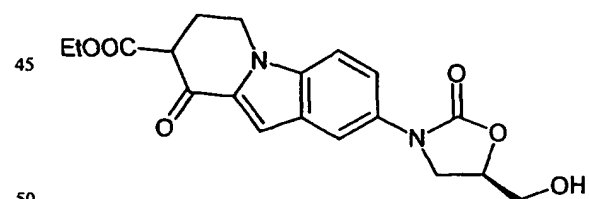
Die in Tabelle 5 aufgeführte Verbindung wurde als Nebenprodukt erhalten.

Tabelle 5

Bsp. Nr.	Struktur	R _f
4		(I, 10:1) 0,55

Beispiel 5

(5R)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon



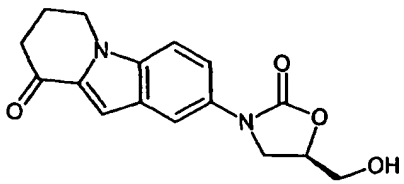
371 mg (4,2 mmol) tert.-Amylalkohol werden in 1 ml Hexan gelöst und bei -30°C 0,26 ml n-BuLi (2,5 M in Hexan) zuge tropft. Diese Lösung wird zur bei 0°C rührenden Lösung von 530 mg (1,3 mmol) der in Beispiel VIII erhaltenen Verbindung in 2 ml Dimethylacetamid getropft und 15 Minuten nachgerührt. Anschließend werden 235 mg (1,63 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugegeben und unter Erwärmung auf Raumtemperatur 3 Stunden nachgerührt. Unter Eiskühlung werden 3 ml Wasser, 2 ml Methanol und 0,3 ml Essigsäure zugegeben und 30 Minuten gerührt. Der entstandene Niederschlag wird isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 372 mg (70% der Theorie)

R_f (I, 20 : 1): 0,11.

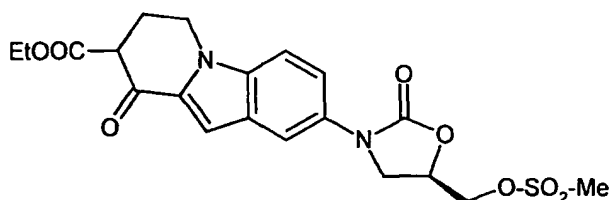
Die in Tabelle 6 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 6

Bsp. Nr.	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R _f
6		45 %	237-240 (Z)	(1,10:1) 0,22

Beispiel 7

(5R)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-(methylsulfonyloxymethyl)-2-oxazolidinon



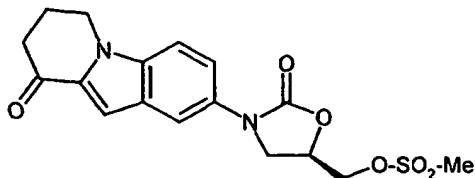
325 mg (0,87 mmol) der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung werden bei 0°C in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 0,18 ml (1,29 mmol) Triethylamin und 0,07 ml (0,96 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Es wird 90 Minuten bei 0°C nachgerührt, der Ansatz eingengt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel I, 100 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 450 mg (65% der Theorie)

R_f (I, 20 : 1) 0,625

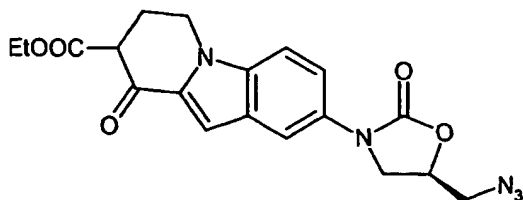
Die in Tabelle 7 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 7

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R _f
8		81 %	203 (Z)	(1,10:1) 0,51

Beispiel 9

(5R)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-azidomethyl-2-oxazolidinon



240 mg (0,53 mmol) der in Beispiel 6 erhaltenen Verbindung werden mit 45 mg (0,69 mmol) Natriumazid in 5 ml DMF 3 Stunden bei 70°C gerührt.

Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

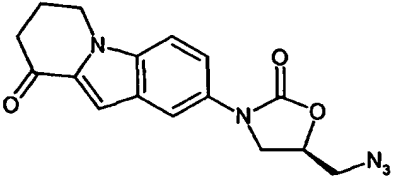
Ausbeute: 173 mg (82% der Theorie)

Schmelzpunkt: 86 bis 88°C (Zersetzung)

 R_f (III): 0,5

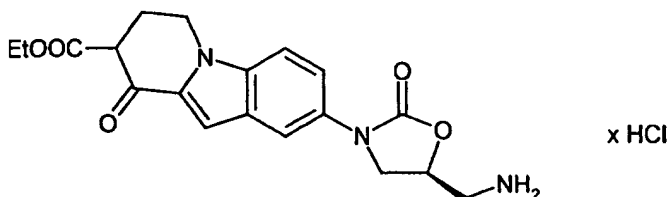
Die in Tabelle 8 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 8

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R_f
10		82 %	136-137 (Z)	(I,10:1) 0,67

Beispiel 11

(5S)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-aminomethyl-2-oxazolidinonhydrochlorid



150 mg (0,38 mmol) der in Beispiel 8 erhaltenen Verbindung wird in 1,7 ml Dimethoxyethan vorgelegt, mit 0,1 ml Trimethylphosphit versetzt und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 0,08 ml 6N Salzsäure versetzt und 2 Stunden Rückfluß gekocht. Der entstehende Niederschlag wird isoliert, mit Methyl-*t*-butylether gewaschen und aus Methanol/Methyl-*t*-butylether umkristallisiert.

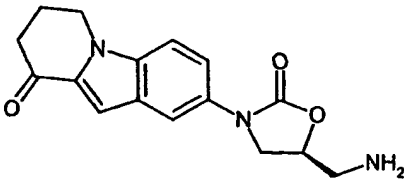
Ausbeute: 75 mg (53% der Theorie)

Schmelzpunkt: 207°C (Zersetzung)

 R_f (I, 1 : 1): 0,16

Die in Tabelle 9 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

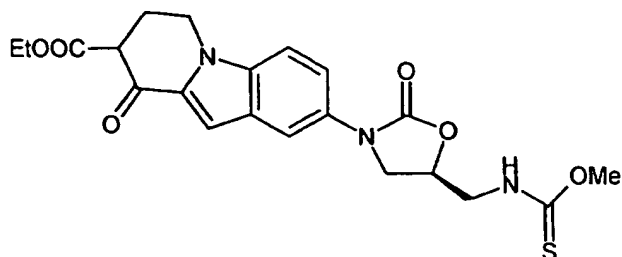
Tabelle 9

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)
12		72 %	>300

x HCl

Beispiel 13

(5S)-3-(8-Ethoxycarbonyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-(methoxy-thiocarbonylamino-methyl)-2-oxazolidinon



65 mg (0,175 mmol) der in Beispiel 10 erhaltenen Verbindung werden in 2 ml Methanol vorgelegt und mit 0,11 ml (0,61 mmol) Diisopropyl-ethylamin und 43 mg (0,35 mmol) Dithiokohlensäure-O,S-dimethylester versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel I, 80 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 27 mg (34% der Theorie)

Schmelzpunkt: 110 bis 112°C

R_f (I, 10 : 1): 0,67

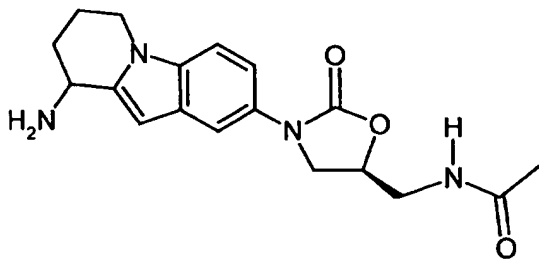
Die in Tabelle 10 aufgeführte Verbindung wurde analog erhalten.

Tabelle 10

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	R _f
14		86 %	219	(I,10:1) 0,63

Beispiel 15

(5S)-3-(9-Amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2a]indol-2-yl)-5-acetylmethylamino-2-oxazolidinon



100 mg (0,29 mmol) der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung werden mit 450 mg (5,9 mmol) Ammoniumacetat in 5 ml Methanol vorgelegt. Nach Zugabe von 25 mg (0,39 mmol) Natriumcyanoborhydrid wird sechs Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird mit Essigsäureethylester gewaschen und die wäßrige Phase einrotiert. Der Rückstand wird zunächst durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel I, 5 : 1) und anschließend durch HPLC gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (16% der Theorie)

R_f (I, 10 : 1): 0,19

Biologische Untersuchungen

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanz

zen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1 : 250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

5

MHK-Werte (µg/ml)

Bsp.-Nr.	S. aureus 133
1	2
2	1
3	8
13	0,5
14	0,1

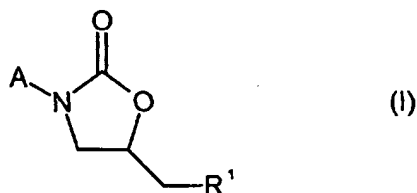
20

Patentansprüche

1. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

25

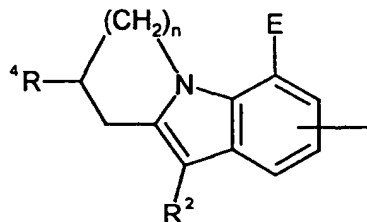
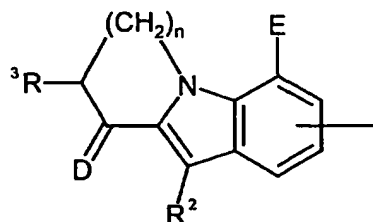
30



wobei
A für einen Rest der Formeln

35

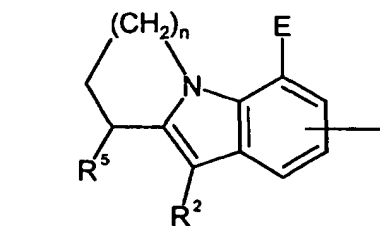
40



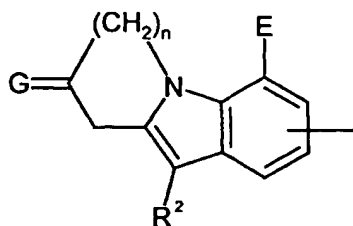
45

50

55



oder



steht,
in welchen

n für 1, 2 oder 3 steht;

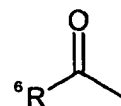
60

R² für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;

E für Wasserstoff oder für Halogen steht,

R³ Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

65



bedeutet,

worin

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder $-NR^7R^8$ bedeutet,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, OR^9 oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{10}R^{11}$ substituiert sind,

worin

R^9 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten

und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

oder

OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ bedeutet,

worin

R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D für O oder S steht,

R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat,

R^5 $-OR^{15}$ oder $-NR^{16}R^{17}$ bedeutet,

worin

R^{15} Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

G für O oder S steht,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{18}$, $-O-SO_2-R^{19}$ oder $-NR^{20}R^{21}$ steht,

worin

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

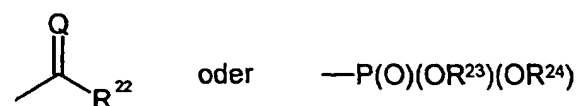
R^{20} und R^{21} Wasserstoff bedeuten,

oder

R^{20} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{21} einen Rest der Formel



bedeutet

worin

Q für O oder S steht,

R^{22} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet,

oder

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R^{22} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel $-NR^{25}R^{26}$ bedeutet,

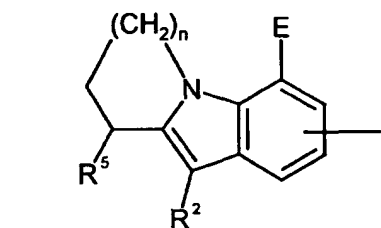
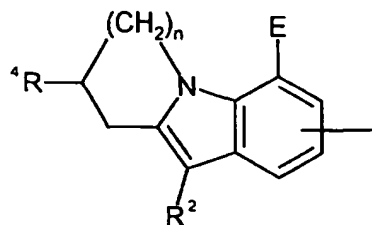
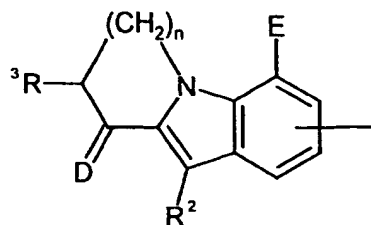
worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Al-

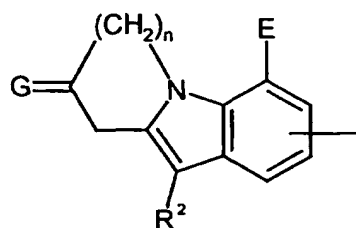
kyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und dene Stereoisomere und Salze.

2. Oxazolidinone nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A für einen Rest der Formeln



oder



steht,

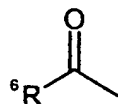
in welchen

n für 1 oder 2 steht;

R^2 für Wasserstoff, F, Cl, Br, I oder für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl steht;

E für Wasserstoff oder für F, Cl, Br, I steht,

R^3 Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^6 Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy, oder $-NR^7R^8$ bedeutet,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl bedeuten,

oder

Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl bedeutet, das gegebenenfalls durch F, Cl, Br, I, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy substituiert ist,

oder

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, F, Cl, Br, I, Carboxyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, OR^9 oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{10}R^{11}$ substituiert sind,

worin

R^9 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

oder

OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ bedeutet,

worin

R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

D für O oder S steht,

R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat,

R^5 -OR¹⁵ oder -NR¹⁶R¹⁷ bedeutet,

worin

R¹⁵ Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,
R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

G für O oder S steht,

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR¹⁸, -O-SO₂-R¹⁹ oder -NR²⁰R²¹ steht,

worin

R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Butylcarbonyl bedeutet,

R¹⁹ Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Phenyl bedeutet,

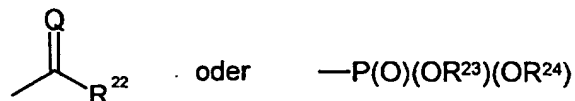
R²⁰ und R²¹ Wasserstoff bedeuten,

oder

R²⁰ Wasserstoff bedeutet,

und

R²¹ einen Rest der Formel



bedeutet

worin

Q für O oder S steht,

R²² Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, 1-Pentoxo, 2-Pentoxo, 3-Pentoxo, 1-(2-Methyl)-butoxy, 1-(3-Methyl)-butoxy, 2-(3-Methyl)-butoxy, 2-(2-Methyl)-butoxy, oder Trifluormethyl bedeutet,

oder

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, das gegebenenfalls durch F, Cl, Br, I oder Phenyl substituiert ist,

oder

Phenyl oder Pyridyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch F, Cl, Br, I, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl oder F, Cl, Br, I substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel -NR²⁵R²⁶ bedeutet,

worin

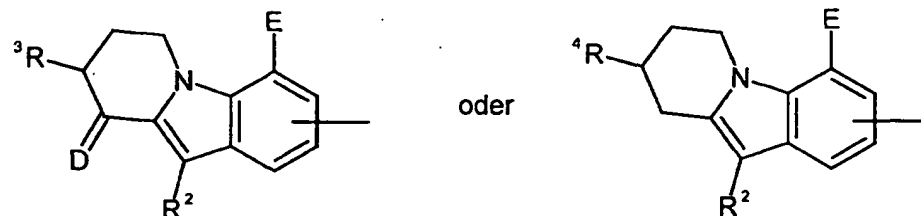
R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,
R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten.

3. Oxazolidinone nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß n gleich 1 ist.

4. Oxazolidinone nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß n gleich 2 ist.

5. Oxazolidinone nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß,

A für einen Rest der Formeln



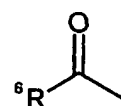
steht,

in welchen

R² für Wasserstoff oder F, Cl, Br steht;

E für Wasserstoff oder für F, Cl, Br steht,

R³ Wasserstoff oder einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^6 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy, oder $-NR^7R^8$ bedeutet,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

oder

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet, die gegebenenfalls durch OR^9 oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{10}R^{11}$ substituiert sind,

worin

R^9 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

oder

OR^{12} oder $-NR^{13}R^{14}$ bedeutet,

worin

R^{12} Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeuten,

D für O oder S steht,

R^4 die oben angegebene Bedeutung von R^3 hat,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{18}$, $-O-SO_2-R^{19}$ oder $-NR^{20}R^{21}$ steht,

worin

R^{18} Wasserstoff oder Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl bedeutet,

R^{19} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl oder Phenyl bedeutet,

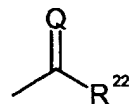
R^{20} und R^{21} Wasserstoff bedeuten,

oder

R^{20} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{21} einen Rest der Formel



bedeutet

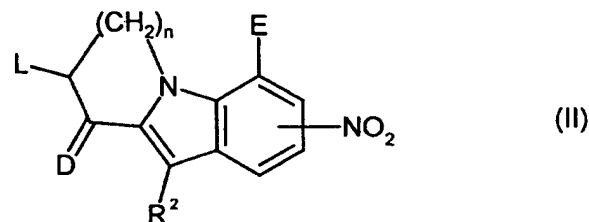
worin

Q für O oder S steht,

R^{22} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy 1-Butoxy, 2-Butoxy, t-Butoxy oder Trifluormethyl bedeutet.

6. Verfahren zur Herstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel (I), umfassend

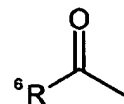
[A] die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

D, E, R^2 die im Anspruch 1 definierte Bedeutung haben und

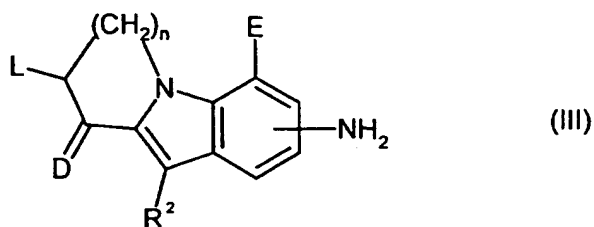
L Wasserstoff oder einen Rest der Formel



bedeutet,

worin R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht;

mit einem Reduktionsmittel zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



worin

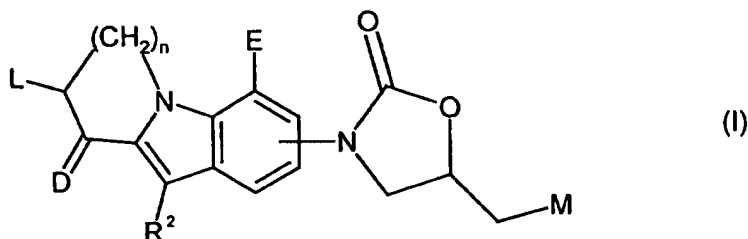
D, E, R² und L die oben angegebene Bedeutung haben;

[B] die Umsetzung der vorstehend erhaltenen Verbindungen der Formel (III) durch eine Reaktionsfolge, die aus der Gruppe, bestehend aus

c) Umsetzung mit einem 1-Acylaminopropan-2,3-epoxid und anschließende Reaktion mit Carbonyldiimidazol, und

d) Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester und anschließende Reaktion mit einem Glycidylalkylat unter basischen Bedingungen,

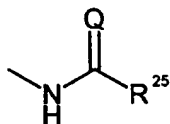
ausgewählt ist, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

D, E, R² und L die oben angegebene Bedeutung haben und

M für einen Rest der Formel



steht,

worin

Q für O steht, und

R²⁵ für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht;

oder für -OH steht;

[C] gegebenenfalls die Derivatisierung der vorstehend erhaltenen Verbindungen der Formel (I) durch eine oder mehrere der folgenden Reaktionen

iv) vollständige Entfernung des Restes D oder Umwandlung von D in R⁵ unter reduktiven Bedingungen und gegebenenfalls Derivatisierung, wobei R⁵ wie in Anspruch 1 definiert ist;

v) Überführung des Restes L in einen der Reste R³ oder R⁴, wobei R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind;

vi) Überführung des Restes M in den Rest R¹, wobei R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist; und

[D] gegebenenfalls die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I) mit einer Säure oder Base zu deren physiologisch akzeptablen Salzen.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger beziehungsweise mit pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen.

8. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verwendung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bakterieller Infektionen.

- Leerseite -